

放射線システム医学研究部門 放射線分子疫学研究分野概況

教	授	川	上	秀	史	
助	教	丸	山	博	文	(平成18年8月1日～)
助	手	森	野	豊	之	
大	学	田	中	英	司	
大	学	柳		蓮	蓮	

当研究分野では、平成18年8月1日に、丸山博文が助教授として着任した。当分野は、原爆被爆者に顕在、または潜在している放射線による後影響を疫学的に解明すること、ならびに被爆者の健康、生活実態などに関する社会医学的検討を主たる研究目的としてきた。この主たる目的は変わらないが、被爆後60年経過し、被爆者は高齢化し、被爆者の健康問題として、生活習慣病や老年医学における問題も重要になってきている。したがって、これまでのデータベースをもとにしたコホート研究に加えて、分子マーカー、遺伝子多型をもちいた新たな研究方法を取り入れ、主な対象疾患であったがんに加えて、高齢者で増加する神経疾患も対象に取り入れた研究を行っている。

3人の非常勤講師にお越しいただいて分子疫学セミナーを開催した。

平成18年11月9日「こころとふるまいの分子生物学：リズムから自閉症まで」大阪バイオサイエンス研究所 内匠透室長

平成18年12月15日「DNAチップ・アレイとは異なる大規模遺伝子発現プロファイリングHiCEPのルック&フィール」放射線医学総合研究所重粒子医科学センター 齊藤俊行チームリーダー

平成18年12月22日「転写調節因子Id2の増殖分化制御における役割」福井大学医学部 横田義史教授

スタッフ3人はいずれも臨床遺伝専門医の資格を有し、広島大学病院遺伝子診療部の部員を併任している。昨年度はのべ19回(12名)の遺伝カウンセリングを行った。川上秀史教授は日本神経学会の評議員、日本老年医学会の代議員および日本自律神経学会の評議員、日本内科学会中国支部評議員を務めている。丸山博文助教授は広島県の認知症サポート医として広島県医師会の認知症地域医療支援事業で中心的な役割をはたし、広島県内においてかかりつけ医認知症対応力向上研修の講師として認知症の啓蒙活動を行っている。教育面においては川上秀史教授と丸山博文助教授は医学部において神経内科学の講義を分担した。また2007. 1. 9～2. 9に基礎医学実習の医学部5年生4人を受入れ、遺伝医学・分子生物学の講義ならびに実習を行った。

研究題目1：原爆被爆者コホート研究

参加研究者：丸山博文，川上秀史，隅田治行*，平岡正行* (*国際放射線情報センター)

目的：昭和40年11月以降、広島県在住の「広島原爆被爆者コホート」において、放射線の生物学的影響及びその後の生活環境などの観点より追跡調査を行ってきた。被爆者の健康管理・福祉に資する基礎資料を作成することを目的としている。その検討課題は、次のものがあげられる。1) ABS93Dに基づく被爆線量別の検討、2) 被爆状況の確認、3) 爆心地からの被爆距離の確認、4) 環境要因による検討、5) 家系的に見た疾病発生の検討等、さらに、今後の生存被爆者人口の推定も行う。

経過および今後の展望：昨年度に引き続いて、被爆当時の家族構成の情報のある被爆者の再整理を行った。原医研被爆者人口の観察の基礎となる死亡情報について、本年度は、指定統計の目的外使用許可を継続して得、更新の準備を行った。

研究題目 2：遺伝性脊髄小脳変性症に関する研究

参加研究者：森野豊之、丸山博文、柳 蓮蓮、田中英一、川上秀史、伊東秀文*、日下博文*（*関西医大神経内科）

目的：脊髄小脳変性症は、患者の1/3が遺伝性であり、多くはトリプレット病という3塩基リピートの伸長が原因であるが、まだ原因遺伝子未確定のグループが存在する。新たな原因遺伝子の発見を目指して研究している。また遺伝性脊髄小脳失調症8型（SCA8）の初めての剖検例を報告した。

研究題目 3：パーキンソン病の感受性遺伝子としての α -synuclein遺伝子プロモーター

参加研究者：川上秀史、森野豊之、丸山博文、パーキンソン病遺伝疫学コンソーシアム（GEO-PD）。

目的、方法、結果：パーキンソン病は脳幹にLewy小体が蓄積する疾患であり、Lewy小体の主要構成成分である α -synucleinの遺伝子の点変異および重複により遺伝性パーキンソン病が起こることが知られている。一般の散发性パーキンソン病において α -synuclein遺伝子（SNCA）多型が関与しているかどうか、プロモーター領域に存在する2塩基繰り返し多型（REP1）を対象に、国際共同研究グループの2692人の患者と2652人のコントロールで、検討した。その結果SNCAの263塩基対の対立遺伝子がパーキンソン病発症の危険因子であることを示した（odds ratio, 1.43; 95% confidence interval, 1.22-1.69; $P < .001$ for trend）。

研究題目 4：パーキンソン病の感受性遺伝子候補SNPの解析

参加研究者：川上秀史、森野豊之、丸山博文、パーキンソン病遺伝疫学コンソーシアム（GEO-PD）。

目的、方法、結果：20万個のSNPからパーキンソン病の感受性遺伝子候補として選択された13個のSNPに関して、国際共同研究の一環として5526例のパーキンソン病患者と6682例のコントロールで相関解析を行ったが、パーキンソン病発症への関与は否定的であった。

研究題目 5：遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子LRRK2に関する研究

参加研究者：CP Zabetian*、森野豊之、丸山博文、川上秀史（*University of Washington School of Medicine）

目的、方法、結果：LRRK2 G2019Sは、ヨーロッパのパーキンソン病患者において最も多い変異である。日本人パーキンソン病患者586人において同変異を検討したところ、2名に認められた。ハプロタイプを検討したところ、ヨーロッパ起源と異なっており、ヨーロッパ人と日本人では創始者が異なっていることおよび同変異が以前認識されていたより広汎に分布していることを明らかにした。

A. 原著

1. Maraganore DM^{*1}, de Andrade M^{*2}, Elbaz A^{*2}, Farrer MJ^{*2}, Ioannidis JP^{*2}, Kruger R^{*2}, Rocca WA^{*2}, Schneider NK^{*2}, Lesnick TG^{*2}, Lincoln SJ^{*2}, Hulihan MM^{*2}, Aasly JO^{*2}, Ashizawa T^{*2}, Chartier-Harlin MC^{*2}, Checkoway H^{*2}, Ferrarese C^{*2}, Hadjigeorgiou G^{*2}, Hattori N^{*2}, Kawakami H, Lambert JC^{*2}, Lynch T^{*2}, Mellick GD^{*2}, Papapetropoulos S^{*2}, Parsian A^{*2}, Quattrone A^{*2}, Riess O^{*2}, Tan EK^{*2}, Van Broeckhoven C^{*2}. (*¹ Mayo Clinic College of Medicine, *² Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease (GEO-PD) Consortium): Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. JAMA, 296, 661-670, 2006 (I)

2. A Elbaz^{*1}, LM Nelson^{*2}, H Payami^{*3}, JPA Ioannidis^{*4}, BK Fiske^{*5}, G Annesi^{*6}, AC Belin^{*7}, SA Factor^{*8}, C Ferrarese^{*9}, GM Hadjigeorgiou^{*10}, DS Higgins^{*11}, H Kawakami, R Krüger^{*12}, KS Marder^{*13}, RP Mayeux^{*14}, GD Mellick^{*14}, JG Nutt^{*15}, B Ritz^{*16}, A Samii^{*17}, CM Tanner^{*18}, CV Broeckhoven^{*19}, SKVD Eeden^{*20}, K Wirdefeldt^{*7}, CP Zabetian^{*21}, M Dehem^{*22}, JS Montimurro^{*3}, A Southwick^{*2}, RM Myerz^{*2}, TA Trikalinos^{*4} (^{*1} INSERM, ^{*2} Stanford University School of Medicine, ^{*3} New York State Department of Health, ^{*4} University of Ioannina School of Medicine, ^{*5} The Michael J Fox Foundation for Parkinson's Research, ^{*6} National Research Council, ^{*7} Karolinska Institutet, ^{*8} Emory University School of Medicine, ^{*9} University of Milano-Bicocca Ospedale, ^{*10} University of Thessaly, ^{*11} Albany Medical Center, ^{*12} University of Tübingen, ^{*13} The Gertrude H Sergivesky Center, ^{*14} Griffith University, ^{*15} Oregon Health & Science University, ^{*16} UCLA School of Public Health, ^{*17} VA Puget Sound Health Care System, ^{*18} The Parkinson's Institute, ^{*19} Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology, ^{*20} Kaiser Foundation Research Institute, ^{*21} University of Washington, ^{*22} Genoscreen): Lack of replication of thirteen single-nucleotide polymorphisms implicated in Parkinson's disease: a large-scale international study. *Lancet Neurol*, 5, 917-923, 2006. (I)
3. CP Zabetian^{*1}, H Morino, H Ujike^{*2}, M Yamamoto^{*3}, M Oda^{*4}, H Maruyama, Y Izumi^{*5}, R Kaji^{*5}, A Griffith^{*6}, BC Leis^{*6}, JW Roberts^{*7}, D Yearout^{*1}, A Samii^{*1}, H Kawakami (^{*1} University of Washington School of Medicine, ^{*2} Okayama University, ^{*3} Kagawa Prefectural Center Hospital, ^{*4} Sumitomo Hospital, ^{*5} University of Tokushima Graduate School, ^{*6} Evergreen Hospital Medical Center, ^{*7} Virginia Mason Medical Center): Identification and haplotype analysis of LRRK2 G2019S in Japanese patients with Parkinson disease. *Neurology*, 67, 697-699, 2006. (I)
4. Tamura H^{*1}, Kawakami H, Kanamoto T^{*1}, Kato T^{*1}, Yokoyama T^{*1}, Sasaki K^{*2}, Izumi Y^{*3}, Matsumoto M^{*4}, Mishima HK^{*1} (^{*1} Department of Ophthalmology and Visual Science, ^{*2} Kinoko Espoir Hospital, ^{*3} Vihara Hananosato Hospital, ^{*4} Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics) High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.*, 246, 79-83, 2006. (I)
5. Hiramoto K^{*1}, Kawakami H, Inoue K^{*2}, Seki T^{*1}, Maruyama H, Morino H, Matsumoto M^{*3}, Kurisu K^{*4}, Sakai N^{*1} (^{*1} Department of Molecular and Pharmacological Neuroscience, ^{*2} Hyogo Rehabilitation Center Hospital, ^{*3} Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, ^{*4} Department of Neurosurgery): Identification of a new family of spinocerebellar ataxia type 14 in the Japanese spinocerebellar ataxia population by the screening of PRKCG exon 4. *Movement Disorders*, 21, 1355-1360, 2006. (I)
6. T Ohshita^{*1}, H Kawakami, H Maruyama, T Kohriyama^{*1}, K Arimura^{*2}, M Matsumoto^{*1} (^{*1} Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, ^{*2} Kagoshima University Hospital): Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J. Neurol. Sci.*, 205, 167-169, 2006. (I)
7. Ito, H^{*1}., Kawakami,H., Wate, R^{*1}., Matsumoto, S^{*2}. Imai,T^{*3} Hirano, A^{*4}, Kusaka, H^{*1}. (^{*1} the Department of Neurology, Kansai Medical University, ^{*2} Department of Neurology Kitano Hospital, ^{*3} Department of Neurology Shiroyama Hospital, ^{*4} Department of Pathology, Montefiore Medical Center) Clinicopathologic investigation of a family with expanded SCA8 CTA/CTG repeats. *Neurology*, 67, 1479-81, 2006. (I)
8. Uka J^{*1}, Tamura H^{*1}, Kobayashi T^{*1}, Yamane K^{*1}, Kawakami H, Minamoto A^{*1}, Mishima HK^{*1}. (^{*1} Department of Ophthalmology and Visual Science) No association of complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration in the Japanese population. *Retina*, 26, 985-987, 2006. (I)

9. Tanimoto S^{*1}, Tamura H^{*1}, Ue T^{*1}, Yamane K^{*1}, Maruyama H, Kawakami H, Kiuchi Y^{*1} (^{*1} Department of Ophthalmology and Visual Science): A polymorphism of LOC387715 gene is associated with age-related macular degeneration in the Japanese population. *Neurosci Lett.* 414, 71-74, 2007. (I)
10. 丸山博文：アルツハイマー型認知症の早期診断と治療。 *広島医学* 60, 48-50, 2007

B. 学会発表

1. H Tamura^{*4}, Y Izumi^{*1}, K Sasaki^{*2}, H Maruyama, H Morino, M Matsumoto^{*3}, H Mishima^{*4}, H Kawakami. (^{*1} Vihara Hananosato Hospital, ^{*2} Kinoko Espoir Hospital, ^{*3} Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, ^{*4} Department of Ophthalmology and Visual Science): High frequency of open-angle glaucoma in Alzheimer disease patients. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology. Hiroshima, 2006.
2. H Morino, H Maruyama, Y Izumi^{*1}, H Terasawa^{*2}, M Oda^{*2}, H Toji^{*2}, H Kawakami. (^{*1} Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, University of Tokushima Graduate School, ^{*2} Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics): Subtype proportion to spinocerebellar ataxia in Japan. 10th International Congress of Parkinson Disease and Movement Disorders. Kyoto, 2006.
3. 和泉唯信^{*1}, 梶 龍児^{*1}, 丸山博文, 川上秀史 (^{*1}徳島大学): ジストニア患者におけるSCA6遺伝子の検討, 第47回日本神経学会総会, 東京, 2006
4. 近藤啓太^{*1}, 石原愛子^{*1}, 丸山博文, 大下智彦^{*1}, 高橋哲也^{*1}, 宮地隆史^{*1}, 郡山達男^{*1}, 松本昌泰^{*1} (^{*1}医・脳神経内科学): 3T MRIにて病変を確認しえたトロサ・ハント症候群の1例. 第95回日本内科学会中国地方会, 広島, 2006
5. 川上秀史: Charcot-Marie-Tooth Xにおける遺伝子異常と病態. 第17回日本末梢神経学会学術総会, 広島, 2006
6. 鎌田七男, 大北 威, 蔵本 淳, 川上秀史, 島本武嗣^{*1}, 富田哲治^{*1}, 大瀧 慈^{*1} (^{*1}計量生物): 8月6日入市被爆者白血病の発生増加について. 第47回原子爆弾後障害研究会, 長崎, 2006 (長崎医学会雑誌講演集 p245-249, 2006)
7. 森野豊之, 丸山博文, 和泉唯信^{*1}, 織田雅也^{*2}, 寺澤英夫^{*3}, 田路浩正^{*3}, 川上秀史 (^{*1}徳島大学, ^{*2}住友病院, ^{*3}中国労災病院): 脊髄小脳変性症1836例の病型分類と地域別病型頻度の検討. 第17回日本疫学会学術総会, 広島, 2007

C. その他

1. 川上秀史, 丸山博文, 森野豊之, 西村公孝^{*1}, 猪子英俊^{*2} (^{*1}徳島大学医学部附属病院, ^{*2}東海大学医学部): 高密度マイクロサテライトマーカーによるパーキンソン病関連遺伝子の同定. ヒト疾患における遺伝要因のゲノム的解析と分子病態の解明 2000年度~2004年度科学研究費補助金特定領域研究 研究成果報告書. p354, 2006.
2. 川上秀史: 放射線と神経疾患, 平成18年度広島大学公開講座, 広島, 2006/6/22
3. 丸山博文: パーキンソン病治療に関する最新の話, キッセイ・ファイザー社内勉強会, 広島, 2006/9/6

4. 丸山博文：ALSの病態生理，平成18年度訪問看護技術向上研修会「ALS患者の在宅療養支援のための研修・交流会」，広島，2006/10/14
5. 丸山博文：アルツハイマー型認知症の早期診断と治療，ラウンドテーブルディスカッション「認知症の早期発見と治療可能な認知症」．第59回広島医学会総会，広島，2006/11/11
6. 川上秀史：神経疾患の新しい診断法をめざして—アルツハイマー病を中心に—，平成18年度第1回医療・診断機器開発研究交流会，広島，2006. 11. 20
7. 丸山博文：かかりつけ医認知症対応力向上研修会，呉，2006/12/3
8. 丸山博文：かかりつけ医認知症対応力向上研修会，廿日市，2006/12/17
9. 松本昌泰^{*1}，丸山博文，宮地隆史^{*1}（^{*1}医・脳神経内科学）：広島県における難病対策センターの設立と取り組み．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究班平成18年度班会議，東京，2007/1/9
10. 丸山博文：かかりつけ医認知症対応力向上研修会，東広島，2007/3/4

科学研究費等受領状況

基盤研究（C），丸山博文，課題番号18590943，CAGレポートの伸長した新規遺伝子の脊髄小脳失調症への関与，代表